临床研究

HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者干扰素治疗24周应答不佳时的治疗方案

王欣欣,袁国盛,赖静兰,杨年欢,张 浩,王俊洁,周元平
南方医科大学南方医院感染内科//国家器官衰竭研究重点实验室//广东省病毒性肝炎研究重点实验室,广东广州 510515

摘要:目的 对干扰素单药治疗24周应答不佳的HBeAg阳性慢性乙型肝炎(CHB)患者采用不同的治疗方案进行后续治疗,分析比较其疗效和安全性。**方法** 回顾性分析2010年9月~2013年1月南方医科大学南方医院193例干扰素治疗24周时应答不佳的HBeAg阳性的CHB患者,根据不同后续治疗方案分成:联用恩替卡韦(ETV)或阿德福韦(ADV)治疗(A组),继续干扰素单药治疗(B组),换为NAs治疗(C组),直接停止治疗(D组)。观察比较第24、48、72周时各组患者的临床疗效与安全性。**结果** 继续治疗至疗程48周时,A组和C组HBV DNA转阴率、ALT复常率均高于B组(A组:χ^2=26.808,P<0.001 和 χ^2=5.485,P=0.017;C组:χ^2=21.257,P<0.001 和 χ^2=5.369,P=0.018);同时发现,加ETV组HBV DNA转阴率高于加ADV组(χ^2=8.255,P=0.004)。疗程72周时,A组患者有27例(39.7%)发生HBeAg血清学转换,明显高于B、C两组(χ^2=4.238,P=0.04 和 χ^2=7.681,P=0.006);58例(85.3%)获得HBV DNA转阴,59例(86.8%)ALT恢复正常,均高于B组(χ^2=23.018,P<0.001 和χ^2=5.987,P=0.014),但与C组比较差异无统计学意义(P>0.05);同时发现,联合ETV组HBV DNA转阴率和HBeAg血清学转换率均高于加ADV组(χ^2=9.823,P=0.002 和 χ^2=5.450,P=0.020)。D组,28例患者的HBV DNA均持续较高水平复制,HBeAg水平升高,ALT反复波动。**结论** 对于干扰素单药治疗24周时应答不佳的CHB患者,联用NAs并延长疗程可明显提高HBeAg血清学转换率、HBV DNA转阴率及ALT复常率,特别是联用ETV并延长疗程时。

关键词:乙型肝炎;慢性;干扰素;核苷(酸)类;治疗;联合

Treatment options in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with a poor response to 24-week interferon monotherapy

WANG Xinxin, YUAN Guosheng, LAI Jinglan, YANG Nianhuan, ZHANG Hao, WANG Junjie, ZHOU Yuanping
State Key Laboratory of Organ Failure Research, Guangdong Provincial Key Laboratory of Viral Hepatitis Research, Department of Infectious Diseases, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of 4 treatment options for HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB) patients following a suboptimal response to 24-week interferon monotherapy. **Methods** The data of 193 HBeAg-positive CHB patients with suboptimal response to 24-week interferon monotherapy were collected from Nanfang Hospital between September, 2010 and January, 2013. According to the subsequent treatments, the patients were divided into group A with additional entecavir or adefovir, group B with further interferon monotherapy, group C with conversion to NAs therapy, and group D with direct therapy withdrawal, and the biochemical and virological results at weeks 24, 48 and 72 were analyzed in the 4 groups. **Results** At week 48, the HBV DNA negative rates and serum alanine aminotransferase (ALT) normalization rates were both significantly higher in group A and C than in group B (P<0.05); in group A, ETV therapy subgroup had a significantly higher HBV DNA negative rate than ADV therapy subgroup at week 48 (90.3% *vs* 59.5%, χ^2=8.255, P=0.004). At week 72, 39.7% (27/68) of the patients in group A achieved HBeAg seroconversion, a rate significantly higher than those in groups B (χ^2=4.238, P=0.040) and C (χ^2=7.681, P=0.006); the HBV DNA negative rate and ALT normalization rate in group A were 85.3%(58/68) and 86.8%(59/68), respectively, both significantly higher than those in group B (χ^2=23.018, P<0.001; χ^2=5.987, P=0.014) but comparable to those in group C (P>0.05). In the two subgroups in group A, the HBV DNA negative rate and HBeAg seroconversion rate were both significantly higher in ETV subgroup (χ^2=9.823, P=0.002; χ^2=5.450, P=0.020). In group D, all the patients remained HBeAg-positive with abnormal ALT levels and high level of HBV DNA. **Conclusion** For HBeAg-positive CHB patients with suboptimal response to 24-week interferon monotherapy, combined treatment with NAs (especially ETV) and extension of the treatment course can significantly improve the HBeAg seroconversion rates, HBV DNA negative rates, and ALT normalization rates.

Key words: hepatitis B, chronic; interferon; nucleos(t)ides; therapy, combination

收稿日期:2015-03-01
基金项目:国家自然科学基金(81470856);中国肝炎防治基金会课题(XJS20120601)
Supported by National Natural Science Foundation of China (81470856).
作者简介:王欣欣,在读硕士研究生,E-mail: wqer1201@163.com;袁国盛,在读硕士研究生,E-mail: 68623853@qq.com。王欣欣、袁国盛共同为第一作者
通信作者:周元平,教授,博士生导师,E-mail: yuanpingzhou@163.com

目前治疗慢性乙型肝炎(CHB)的抗病毒药物有两类[1]:干扰素(IFN)和核苷(酸)类似物(NAs)。IFN通过相应受体刺激Jak-Start信号通路,不仅使肝细胞内产生多种抗病毒蛋白而抑制病毒复制[2],更重要的是通过免疫调节,促使CHB患者获得对HBV的特异性免疫力,促进HBeAg血清学转换和HBsAg清除[3]。NAs主要是通过竞争性掺入合成中的病毒DNA链,终止HBV DNA链的延长,抑制HBV DNA复制。在实际临床工作中发现,用干扰素治疗的患者,由于干扰素抑制病毒复制的能力较弱,存在大量病毒学应答不佳的患者。而目前对于这些干扰素应答不佳患者尚无公认的优化治疗方案。本研究对实际临床中干扰素治疗24周应答不佳的CHB患者采取加用不同的NAs或直接停药等后续治疗方案进行优化比较分析,取得了较好的疗效,现将结果报道如下。

1 资料及方法

1.1 研究对象

病例均为南方医科大学南方医院感染内科2010年9月至2013年1月的住院或门诊的HBeAg阳性CHB患者,诊断符合2010年版慢性乙型肝炎防治指南[1]。本研究的纳入标准为:HBeAg阳性CHB患者,基线检查符合抗病毒治疗的一般适应证,排除了干扰素治疗的禁忌证[1],接受干扰素单药治疗24周时评价,未发生HBeAg/HBeAb血清学转换、HBV DNA≥1.0×10^5 IU/mL且HBV DNA下降≤2 $\log_{10}$ IU/mL。排除标准为:(1)筛选前6个月用过抗病毒药物或其他免疫调节剂者;(2)合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、巨细胞病毒、EB病毒或HIV感染者;(3)合并肝硬化、肝癌、妊娠、不稳定的糖尿病、甲状腺功能亢进、系统性红斑狼疮及严重的心脏、肾、内分泌、造血系统疾病和精神、神经疾病者。共纳入193例患者,男性152例,女性41例,年龄17~47岁,平均(30.05±6.50)岁。本研究均经患者知情同意。

1.2 研究方法

HBeAg阳性CHB患者初始均接受干扰素或聚乙二醇干扰素皮下注射单药治疗。在治疗24周时,未发生HBeAg/HBeAb血清学转换、HBV DNA≥1.0×10^5 IU/mL且HBV DNA下降≤2 $\log_{10}$ IU/mL。根据后续治疗方案分为4组:A组68例患者干扰素联用NAs治疗[31例联合恩替卡韦(ETV),37例阿德福韦(ADV)];B组43例患者继续干扰素单药治疗;C组54例患者换为NAs治疗;D组28例患者直接停止治疗。第48周、72周时分别评估生化学、病毒学、血清学应答率及不良反应情况(前三组均接受相应药物治疗72周,D组随访至72周)。

1.3 实验室检查

血清ALT采用Olympus AU5421全自动生化检测仪检测。血清HBV标志物检测(HBsAg、HBeAg、抗-HBe)采用雅培i2000免疫发光试剂检测仪检测。血清HBV DNA定量检测采用Roche lightcycler 480荧光定量PCR仪(试剂由中山大学达安基因诊断试剂有限公司(中国)提供,检测下限为100 IU/mL)。检测标本均为空腹静脉血血清。

1.4 疗效评估指标

病毒学应答:HBV DNA转阴(<100 IU/mL);血清学应答:HBeAg/HBeAb血清学转换;生化学应答:ALT复常。

1.5 安全性分析

观察并记录接受治疗的患者用药后的各种不良反应和副作用,以及核苷(酸)类似物耐药变异的发生情况。

1.6 统计学处理方法

所有数据均采用SPSS 13.0统计软件包进行统计分析。计量资料用均数±标准差表示,采用方差分析和t检验进行处理;计数资料用率描述,采用χ^2检验进行比较。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干扰素治疗前及分组时的检查结果

所有患者的基线情况及改变干扰素治疗方案时的基本情况及实验室检查结果见表1,四组间的差异无统计学意义,具有良好可比性。

2.2 干扰素直接停药组各项指标的变化

停药后第48、72周复查,28例直接停用干扰素的CHB患者的HBV DNA载量、HBeAg滴度和ALT均逐步升高。提示直接停药组需要密切随访、观察病情变化并及时处理ALT异常等情况(表2)。

2.3 调整治疗方案后各组疗效的比较

122名患者在加用或改用NAs后的疗效与仍然用干扰素的患者组比较,在48、72周时HBV DNA转阴率方面,A、C两组高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$);72周时的HBeAg血清学转换率,A组高于B、C两组,差异有统计学意义($P<0.05$);48周、72周时的ALT复常率,A、C两组均高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$,表3)。

2.4 A组中加用ETV与加用ADV组内比较结果

HBV DNA转阴率:48、72周时,ETV组均高于ADV组(48W: χ^2=8.255, P=0.004; 72W: χ^2=9.823, P=0.002);HBeAg血清学转换率:72周时,ETV组高于ADV组(χ^2=5.450,P=0.020);而ALT复常率:48、72周时,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表4)。

2.5 耐药及病毒学突破情况

本研究治疗到72周时,A、B、C 3组均未发现耐药及病毒学突破病例。

2.6 安全性分析

共193例患者纳入安全性分析。72周疗程中,A组

表1 四组CHB患者基线及干扰素单药治疗24周时的基线特征

Tab.1 Characteristics of each group at baseline and after 24-week interferon monotherapy

Group	n	Age (years)	Male (%)	Baseline			Week 24		
				HBV DNA ($\log_{10}$ IU/mL)	HBeAg (PEIU/mL)	ALT (U/L)	HBV DNA ($\log_{10}$ IU/mL)	HBeAg (PEIU/mL)	ALT (U/L)
A	68	28.56±6.36	48(70.6)	6.76±0.94	193.94±109.67	163.16±97.99	5.78±1.01	109.24±116.62	93.40±68.25
B	43	29.42±6.10	33(76.7)	6.46±0.73	144.34±103.37	163.05±111.24	5.31±1.19	83.88±96.21	90.49±170.40
C	54	30.89±7.28	49(90.7)	6.39±0.78	177.22±148.41	170.18±104.63	5.42±1.28	110.43±114.39	105.93±120.96
D	28	29.11±6.50	22(78.6)	6.40±0.74	486.64±138.79	143.79±92.58	5.68±1.38	137.44±130.55	83.20±74.88
Statistical		F=1.295	χ^2=7.452	F=2.201	F=1.115	F=0.259	F=1.718	F=1.152	F=0.280
P		0.278	0.059	0.090	0.346	0.855	0.165	0.330	0.840

A: Combined treatment with interferon and NAs; B: Further interferon treatment alone; C: Switch to NAs; D: Withdrawal.

表2 停用干扰素组在访视点24、48及72周时各项指标的情况

Tab.2 Comparison of serum makers in withdrawal group at different time points

Time points	HBV DNA ($\log_{10}$ IU/mL)	HBeAg (PEIU/mL)	ALT (U/L)
Week 24	5.84±1.10	98.86±111.84	83.2±74.88
Week 48	6.11±0.90	99.56±88.61	169.51±254.47
Week 72	6.58±0.78	106.02±110.08	184.19±212.44
F	4.377	0.091	2.150
P	0.016	0.913	0.123

有32例(47.1%)、B组有19例(44.2%)、C组有23例(42.6%)、D组有12例(42.9%)发生不良事件,差异无统计学意义(P>0.05),常见不良事件主要为发热、疲劳、脱发、纳差、恶心等,均为轻、中度,经对症处理后好转。

3 讨论

干扰素是慢性乙型肝炎(CHB)抗病毒治疗的一线药物。干扰素治疗HBeAg阳性的CHB患者48周时实现HBeAg/HBeAb血清学转换这一"满意治疗目标"的

表3 A、B、C组患者在治疗48、72周时的HBV DNA、HBeAg及ALT的变化

Tab.3 Comparison of rates of HBV DNA loss, HBeAg seroconversion and ALT normalization among the 3 groups at week 48 and week 72 [n(%)]

Group	n	Week 48			Week 72		
		HBV DNA <100 IU/mL	HBeAg seroconversion	ALT normalization	HBV DNA <100 IU/mL	HBeAg seroconversion	ALT normalization
A	68	50(73.5%)*	11(16.2%)	51(75.0%)*	58(85.3%)*	27(39.7%)*$^\triangle$	59(86.8%)*
B	43	10(23.3%)	6(14.0%)	23(53.5%)	18(41.9%)	9(20.9%)	29(67.4%)
C	54	35(70.4%)*	6(11.1%)	41(75.9%)*	44(81.5%)*	9(16.7%)	45(83.3%)
χ^2		31.616	0.644	7.246	28.156	6.674	6.674
P		<0.001	0.725	0.027	<0.001	0.010	0.036

*P<0.05 *vs* Group B; $^\triangle P$<0.05 *vs* Group C.

表4 IFN加用不同NAs的亚组在治疗48、72周时的应答情况

Tab.4 Efficacy of treatment in the two subgroups in group A at week 48 and week 72 [n(%)]

Group	n	Week 48			Week 72		
		HBV DNA <100 IU/mL	HBeAg seroconversion	ALT normalization	HBV DNA <100 IU/mL	HBeAg seroconversion	ALT normalization
ETV add-on group	31	28(90.3%)	6(18.8%)	24(77.4%)	31(100%)	17(54.8%)	27(87.1%)
ADV add-on group	37	22(59.5%)	5(13.9%)	27(75.0%)	27(73.0%)	10(27.0%)	32(86.5%)
χ^2		8.255	0.295	0.178	9.823	5.450	0.005
P		0.004	0.587	0.673	0.002	0.020	0.941

成功率为36%~43%[4-5]。显而易见，60%左右的CHB患者疗效欠佳。对这部分疗效欠佳的患者，近年来发现干扰素治疗24周时HBV DNA下降程度是其远期疗效不佳的预测点[2, 6]。对于此时仍然HBV DNA≥1.0×10^5 IU/mL，且HBV DNA下降幅度≤2 $\log_{10}$ IU/mL的CHB患者如何治疗是医患双方新的困惑。我们另辟蹊径，以干扰素单药治疗24周时应答不佳患者为研究对象，对4种后续治疗方案(A组，干扰素联合NAs治疗；B组，继续干扰素单药治疗；C组，换用NAs治疗；D组，直接停止干扰素治疗)的疗效和安全性进行了比较分析。探讨单用干扰素疗效不佳患者的后续优化治疗方案。

研究发现，疗程48周时A、B、C 3组HBeAg血清学转换率无统计学差异，但随着治疗时间延长到72周，联合治疗组的HBeAg血清学转换率达到39.7%，高于继续单用干扰素组的20.9%和改用NAs组的16.7%(P<0.05)。这是一个鼓舞人心的结果，提示对于干扰素治疗24周时应答不佳的HBeAg阳性CHB患者，加用恰当的NAs，并延长治疗时间至72周或以上，仍可取得较满意的疗效。这一发现对于进一步提高干扰素治疗的疗效具有一定的临床实用价值。

NAs与干扰素作用机制不同，理论上存在发挥协同作用，从而实现较好的生化学、病毒学及血清应答的可能[7]。然而有文献报道初始采用干扰素联合拉米夫定抗病毒治疗的CHB患者，治疗期间HBV DNA被较好的抑制，停药后却不能持续，HBeAg/HBeAb血清学转换率与单用干扰素治疗比较并无提高[4]。本文另辟蹊径，所选择的研究对象是干扰素治疗24周时应答不佳(可能的最终HBeAg转换率仅12%左右)的CHB患者，联合NAs并延长疗程，与对照组比较提高了血清学应答率。可能的机制是干扰素治疗24周后，HBeAg滴度的下降幅度超过1/3，患者免疫耐受状况得到改善，免疫应答有所提高，再联用高效的恩替卡韦或文献报道联用可能有效的阿德福韦酯抑制病毒复制，使干扰素更好地发挥了免疫控制作用。另外，48周和72周时，A组和C组的ALT复常率均较B组显著升高，A组和C组的DNA转阴率亦较B组高，提示NAs较干扰素更快速抑制病毒复制并提高生化应答率，这与既往报道相同[10]。本研究联合治疗组取得较好疗效的另一个原因是治疗对象的年龄均数为29岁，年轻的CHB患者较易取得好的抗病毒疗效，这些发现与以往的文献报道结果基本相符[8-10]。

对联合治疗组进行组内分层比较发现，在治疗48周时，干扰素联合ETV亚组的HBeAg血清学转换率高于联合ADV组，差异无统计学意义，但随着时间延长至72周，联合ETV亚组的HBV DNA阴转率及HBeAg转换率均高于联合ADV亚组(P<0.05)，提示在本研究前提下，干扰素联合ETV并延长疗程具有更好的疗效，值得扩大样本进一步深入研究。

在治疗和随访过程中发现，因干扰素治疗24周效果不佳而选择直接停药的患者，HBV DNA持续高水平复制，HBeAg滴度升高，ALT异常波动。因此对于抗病毒效果不佳的患者，直接停药可导致HBV去抑制而复制增加，免疫有所增强使肝脏炎症持续波动，有可能加速肝脏病变，增加肝硬化及肝衰竭发生的风险[11]，提示加用NAs联合治疗或者换用NAs治疗是更好的选择。

有文献报道，干扰素单药或联合NAs的耐受性和安全性较NAs差[12-13]，然而本研究中，未发生因严重不良反应而停药的事件。干扰素、NAs以及联合两者治疗中出现的不适等症状，与以往干扰素、ETV或ADV单药治疗时的报道基本一致[14-16]，经对症治疗或治疗72周停药后均恢复正常。

综上所述，对于干扰素单药治疗24周时应答不佳的CHB患者采用4种后续治疗方案进行比较研究，结果提示联用NAs并延长疗程可明显提高HBeAg血清学转换率、HBV DNA转阴率及ALT复常率，特别是联用ETV并延长疗程时。这一发现对于进一步提高干扰素治疗的疗效具有一定的临床实用价值，值得扩大样本多中心联合展开深入研究后，确定其推广应用价值。

参考文献：

[1] 中华医学会肝病学分会. 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.

[2] EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-85.

[3] Guan R. Treatment of chronic hepatitis B infection using interferon [J]. Med J Malaysia, 2005, 60 Suppl B: 28-33.

[4] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2005, 352(26): 2682-95.

[5] Liaw YF, Jia JD, Chan HL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C [J]. Hepatology, 2011, 54(5): 1591-9.

[6] Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels [J]. Hepatology, 2013, 58(3): 872-80.

[7] Jin R, Guo X H, Huang J F, et al. [A multicenter study of the effectiveness of interferon alpha-1b (Hapgen) in treating HBeAg positive chronic hepatitis B patients][J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2011, 19(1): 25-8.

[8] 吴发玲, 丁 洋, 窦晓光. 聚乙二醇干扰素α-2a联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的Meta分析[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(1): 4-10.

[9] 梁雪松, 李成忠, 尹 伟, 等. 聚乙二醇干扰素-α-2a治疗24周应答不佳的乙型肝炎e抗原阳性的慢性乙型肝炎患者优化治疗分析[J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(5): 280-4.

[10] Wang YX, Zheng SM, Zhang Y, et al. Sustained efficacy of adefovir add-on therapy in chronic hepatitis B patient with a poor virological response to peginterferon alfa[J]. Scand J Gastroenterol, 2013, 48(2): 213-7.
[11] Honkoop P, De Man RA, Niesters HG, et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy[J]. Hepatology, 2000, 32(3): 635-9.
[12] Calvaruso V, Mazza M, Almasio PL. Pegylated-interferon-α(2a) in clinical practice: how to manage patients suffering from side effects [J]. Expert Opin Drug Saf, 2011, 10(3): 429-35.
[13] Shiga K, Tanaka E, Isayama R, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy due to the administration of pegylated interferon α-2b: a neuropathology case report[J]. Intern Med, 2012, 51(2): 217-21.
[14] Piccolo P, Lenci I, Demelia L, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. Antivir Ther, 2009, 14 (8): 1165-74.
[15] Ingiliz P, Valantin MA, Thibault V, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil plus pegylated interferon-alpha2a for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection in HIV-infected patients[J]. Antivir Ther, 2008, 13(7): 895-900.
[16] Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2003, 10(4): 298-305.

（编辑：经 媛）

（上接806页）

[10] Tan XD, Pecka JL, Tang J, et al. From zebrafish to mammal: functional evolution of prestin, the motor protein of cochlear outer hair cells[J]. J Neurophysiol, 2011, 105(1): 36-44.
[11] Schweinfest CW, Henderson KW, Suster S, et al. Identification of a colon mucosa gene that is down-regulated in colon adenomas and adenocarcinomas [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90 (9): 4166-70.
[12] Hoglund P, Haila S, Socha J, et al. Mutations of the down-regulated in adenoma(DRA)gene cause congenital chloride diarrhoea[J]. Nat Genet, 1996, 14(3): 316-9.
[13] Bissig M, Hagenbuch B, Stieger B, et al. Functional expression cloning of the canalicular sulfate transport system of rat hepatocytes [J]. J Biol Chem, 1994, 269(4): 3017-21.
[14] Dorwart MR, Shcheynikov N, Wang Y, et al. SLC26A9 is a Cl(-) Channel regulated by the WNK kinases[J]. J Physiol, 2007, 584(Pt 1): 333-45.
[15] Makalowski W, Boguski MS. Synonymous and nonsynonymous substitution distances are correlated in mouse and rat genes[J]. J Mol Evol, 1998, 47(2): 119-21.
[16] Dallos P, Prestin FB. A new type of motor protein[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3(2): 104-11.
[17] Tang J, Pecka JL, Fritzsch B, et al. Lizard and frog prestin: evolutionary insight into functional changes[J]. PLoS One, 2013, 8 (1): e54388.
[18] Chambard JM, Ashmore JF. Sugar transport by mammalian members of the SLC26 superfamily of anion-bicarbonate exchangers[J]. J Physiol, 2003, 550(3): 667-77.
[19] Shcheynikov N, Yang D, Wang YX, et al. The Slc26a4 transporter functions as an electroneutral $Cl^-/I^-/HCO_3^-$ exchanger: role of Slc26a4 and Slc26a6 in I^- and HCO_3^- secretion and in regulation of CFTR in the parotid duct[J]. J Physiol, 2008, 586(16): 3813-24.
[20] Schaechinger TJ, Oliver D. Nonmammalian orthologs of prestin (SLC26A5) are electrogenic divalent/chloride anion exchangers[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(18): 7693-8.
[21] Beurg M, Tan XD, Fettiplace R. A prestin motor in chicken auditory hair cells: active force Generation in a nonmammalian species[J]. Neuron, 2013, 79(1): 69-81.

（编辑：吴锦雅）